

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 09012530 A

(43) Date of publication of application: 14.01.97

(51) Int. Cl.

**C07C275/70**  
**C07C273/18**

(21) Application number: 08159881

(22) Date of filing: 20.06.96

(30) Priority: 27.06.95 DE 95 19523205

(71) Applicant: SKW TROSTBERG AG

(72) Inventor: WEISS STEFAN

**(54) PRODUCTION OF CRYSTALLINE O-ISOPROPYL  
 ISOUREA HYDROCHLORIDE AND SUCH KIND  
 OF COMPOUND**

## (57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a crystalline compound as an intermediate important for producing agrochemicals or medicines in high purity by environmental protection means at a slight technical expense.

**SOLUTION:** A reaction is carried out between cyanamide, chloroformamidinium chloride and isopropanol at 0-100°C, an aprotic organic solvent such as acetone or isopropyl acetate is added to the reaction mixture

before, during and/or after the reaction, and, as the case may be, a crystalline reaction product is separated after cooling the reaction solution, thus obtaining the objective crystalline o-isopropyl isourea hydrochloride. The amounts of the respective reagents to be used are as follows: the molar ratio of the cyanamide to chloroformamidinium chloride: (1:0.5) to (1:2); 2-10mol of the isopropanol per mol of the cyanamide; and 5-1000g of the organic solvent. By this method, the reaction product can be obtained in high purity in the form of coarse crystalline particles and also easily separated from the reaction solution.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-12530

(43)公開日 平成9年(1997)1月14日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 275/70		9451-4H	C 0 7 C 275/70	
273/18		9451-4H	273/18	

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 4 頁)

(21)出願番号	特願平8-159881	(71)出願人	390009025 エス カー ヴエー トローストベルク アクチエンゲゼルシャフト SKW TROSTBERG AKTIE NGESELLSCHAFT ドイツ連邦共和国 トローストベルク ド クトル-アルベルト-フランク-シュトラ ーセ 32
(22)出願日	平成8年(1996)6月20日	(72)発明者	シュテファン ヴァイス ドイツ連邦共和国 トローストベルク ソネ ンライテ 8
(31)優先権主張番号	1 9 5 2 3 2 0 5. 4	(74)代理人	弁理士 矢野 敏雄 (外2名)
(32)優先日	1995年6月27日		
(33)優先権主張国	ドイツ (D E)		

(54)【発明の名称】 結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法及びこの種の化合物

(57)【要約】

【課題】 僅かな技術的費用で、環境に優しい方法で高純度の結晶性の生成物を製造することができるO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法

【解決手段】 シアナミド、クロロホルムアミジニウム-クロリド又は／及びイソプロパノールを反応させ、この反応混合物に反応の前、反応の間又は反応の後に非プロトン性有機溶剤を添加し、場合により反応溶液の冷却後に結晶性反応生成物を分離する結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 シアナミド、クロロホルムアミジニウムクロリド及びイソプロパノールを反応させ、この反応混合物に反応の前、反応の間又は／及び反応の後に非プロトン性有機溶剤を添加し、場合により反応溶液の冷却後に結晶性反応生成物を分離することを特徴とする、結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法。

【請求項2】 反応を、0～100℃の温度で実施する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 有機溶剤がケトン、エーテル、エステル及びアセタールのグループから選択される、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】 シアナミド対クロロホルムアミジニウムクロリドのモル比が1：0.5～1：2である、請求項1から3までのいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 シアナミド1モル当たり、イソプロパノール2～10モルを使用する、請求項1から4までのいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 有機溶剤を、シアナミド1モル当たり50～1000gの量で使用する、請求項1から5までのいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 有機溶剤としてアセトンを使用する、請求項1から6までのいずれか1項記載の方法。

【請求項8】 有機溶剤としてイソプロピルアセテートを使用する、請求項1から7までのいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 クロロホルムアミジニウムクロリドを、後続する単離なしで、場合により他の溶剤の存在で塩化水素及びシアナミドからのイソプロパノール中に生じさせる、請求項1から8までのいずれか1項記載の方法。

【請求項10】 シアナミド及びクロロホルムアミジニウムクロリドからなる混合物を、イソプロパノール中で、場合により他の溶剤の存在で、シアナミドと塩化水素との反応によりインサイトゥで製造する、請求項1から8までのいずれか1項記載の方法。

【請求項11】 反応を30～60℃の温度で実施する請求項1から10までのいずれか1項記載の方法。

【請求項12】 反応混合物を反応の後に10～15℃の温度に冷却する請求項1から11までのいずれか1項記載の方法。

【請求項13】 反応混合物を結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの添加により種付けする請求項12記載の方法。

【請求項14】 少なくとも80℃の融点を有することを特徴とする、結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリド。

【請求項15】 少なくとも90℃の融点を有する請求項14記載のO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリ

ド。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、農薬及び医薬の製造のために重要な中間体である高純度の結晶性O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】この化合物の製造は、多数記載されているが、結晶した形で純粋なO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドを得ることは今までできなかった。バスターフィールド及びボウエル (Basterfield und Powell) は、イソプロパノール中でのシアナミドと塩化水素との反応をこのように記載している (Canad. J. Res. 1, 261 (1929)参照)。この場合、生成物は黄色で粘性の油状物として生じ、この油状物はエーテル性の溶液から-10℃でも晶出できない。

## 【0003】特許 (US 3, 551, 489及びGB

1, 194, 313)によると、O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドは、シアナミドと濃塩酸及びイソプロパノールとの反応によりシロップ状の形態で得られ、このシロップ状物からO-イソプロピルイソ尿素-ピクラートは単離されるが、このヒドロクロリド自体は結晶した形で単離できない。

【0004】先行技術によると、塩化水素又は塩酸の存在でシアナミドとイソプロパノールとの反応により結晶性の純粋なO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造は、この反応の場合純粋でない化合物が油状物又はシロップ状物の形態でのみ得ることができると不可能であるとされている。これから単離されたピクラートの取り扱いは、工業的規模では危険である。

【0005】さらに、再結晶によるこの物質の精製は不可能であり、例えば、医薬品合成において、高価な作用物質の合成の際に純粋でない物質の使用はしばしば不可能であるか又は大きな問題を引き起こす。

【0006】前記の方法のもう一つの欠点は、金属材料、例えば特殊鋼を著しく攻撃し腐食により損傷させるガス状の塩化水素又は濃塩酸を用いて作業しなければならない点である。

【0007】最終的に、ドイツ連邦共和国特許出願公開 (DE-OS) 第1948370号明細書にも、クロロホルムアミジニウムクロリド (Chlorformamidinium-chlorid) のイソプロパノール中での加熱によるO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造が記載されている。冷蔵室中で長時間放置した後、この場合、融点57～61℃の固体の生成物を得ることができるが、しかし、この生成物はクロロホルムアミジニウムクロリドで汚染されている。

【0008】この方法でも、工業的規模での結晶性の純粋なO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造

には適していない、それというのも、低温での長時間の貯蔵が工業的製造において著しく費用がかかるためである。

【0009】さらに、クロロホルムアミジニウムクロリドと、イソプロパノールとの反応の場合、塩化水素を等モル量で放出し、これがゆっくりと不完全に反応してイソプロピルクロリドを生じる。従って、この反応混合物は著しく腐食性である遊離塩化水素も含有する。

【0010】さらに、不所望な副生成物として易揮発性のイソプロピルクロリドが生じる。塩化水素は環境へ放出してはならないためこの塩化水素の分離及び根絶は著しく費用がかかり、高価である。イソプロピルクロリドはアルキル化剤に属し、これは公知のように突然変異誘発特性を有する。

【0011】最終的に、こうして製造されたO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドは不純物として尿素を含有する、それというのも、O-アルキルイソ尿素-ヒドロクロリドが加熱の際に公知のように尿素及びアルキルハロゲン化合物に分解するためである。

#### 【0012】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の根拠をなす課題は、先行技術の前記の欠点を示さず、僅かな技術的費用で、環境に優しい方法で高純度の結晶性の生成物を製造することができるO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造方法を開発することであった。

#### 【0013】

【課題を解決するための手段】前記の課題は、本発明により、シアナミド、クロロホルムアミジニウムクロリド及びイソプロパノールを反応させ、この反応混合物に、反応の前、反応の間又は／及び反応の後に非プロトン性有機溶剤を添加し、場合により反応溶液を冷却した後、結晶性反応生成物を分離することにより解決される。

【0014】つまり、この方法により、反応生成物を著しく純粋で粗い粒子の結晶の形で得ることができ、この反応生成物は反応溶液から容易に分離することができるのは意外であった。

【0015】本発明による方法の場合、シアナミド、クロロホルムアミジニウムクロリド及びイソプロパノールが反応させられる。シアナミド対クロロホルムアミジニウムクロリドのモル比は、この場合比較的広い範囲内で変えることができ、その際、クロロホルムアミジニウムクロリドの著しい過剰量又は不足量は避けるのが有利である。シアナミド対クロロホルムアミジニウムクロリドの1:0.5~1:2のモル比に応じた反応混合物を使用するのが有利である。

【0016】特に有利な実施態様に従って、シアナミド及びクロロホルムアミジニウムクロリドの等モル又は等モルに近い混合物が使用される。シアナミド対イソプロパノールの割合は、同様に広い範囲内で変えることが

できるが、シアナミド1モル当たりイソプロパノール2~10モル、有利に2.5~3.5モルを使用するのが有利であると判明した。

【0017】特に有利な実施態様により、必要なクロロホルムアミジニウムクロリドの製造のために、後続する単離なしに、塩化水素及びシアナミドからイソプロパノール中で、場合によりさらに他の溶剤、例えばエーテル又はエステル、有利にイソプロピルアセテートの存在で製造することができる。

【0018】同様に、シアナミド及びクロロホルムアミジニウムクロリドからの反応混合物は、インサイトウ(in-situ)で過剰量のシアナミド及び塩化水素の反応によりイソプロパノール中で、同様に場合によりさらに他の溶剤の存在で製造することも可能である。

【0019】本発明の本質は、反応混合物に、反応の前、反応の間又は／及び反応の後で、有機溶剤を添加し、反応混合物を希釈することにある。この場合、有機溶剤として、有利に、特にケトン、エーテル、エステル及びアセタールのグループからなる非プロトン性溶剤が挙げられ、特に有利にシアナミド1モル当たり有機溶剤50~1000g、特に300~500gの量で使用される。

【0020】有利な有機溶剤として、この場合アセトン又はイソプロピルアセテートが使用される。もちろん、他のエーテル、例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン、並びにエステル、例えばエチルアセテート、又はアセタール、例えばアセトアルデヒドジメチルアセタールも考慮することができる。有利に0~100℃で、特に30~60℃で行われる反応の実施は、あまり重要ではない、つまり例えばシアナミド及びイソプロパノールを装入し、クロロホルムアミジニウムクロリドを添加することができる。その代わりに、最初にイソプロパノールを装入し、シアナミド及びクロロホルムアミジニウムクロリドを順番に又は同時に添加することもできる。

【0021】反応の実施もしくは有機溶剤の添加の後に、特に、比較的高い温度で作業した場合に、次に有利に10~15℃に冷却し、この場合生じる結晶性の反応生成物を、公知の方法により、特に濾過により分離する。O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドを用いて種付け(Animpfen)することにより晶出を促進することができる。

【0022】この方法により、O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドの製造は、工業的に簡単に、廉価な出発物質のシアナミド及びクロロホルムアミジニウムクロリドから可能であり、その際、反応溶液を濃縮し及び／又は引き続き長時間低い温度で貯蔵する必要がない。

【0023】さらに、本発明による方法により、O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリドは高純度で得るこ

5

とができ、これは先行技術から公知の生成物よりも明らかに高い融点を有する。融点は有利に少なくとも80℃、特に有利に少なくとも90℃、最高に有利に95～100℃の範囲内にある。

【0024】本発明による方法のもう一つの利点は、塩化水素もイソプロピルクロリドも副生成物として放出されないことである。さらに、本発明による方法の場合、クロロホルムアミジニウムクロリド中の全ての塩素が消費されるが、先行技術によるものは塩素含有量の半分が不所望な副生成物としてイソプロピルクロリドに変換される。

【0025】この特別な利点に基づき、本発明による方法は、工業的規模に対しても特に良好に適している。

【0026】次の実施例は本発明を詳説する。

【0027】

【実施例】

例1

99.6%の結晶性シアナミド (SKW Cyanamid F 100) 126.6 g (3.0モル) のイソプロパノール 625 g 中の溶液に、攪拌しながら、クロロホルムアミジニウムクロリド (SKW Trostberg AG) 345 g (3.0モル) を20℃で添加した。引き続き、この反応混合物を30℃に加熱し、この温度でシアナミドがもはや反応混合物中で検出されなくなるまで攪拌する (シアナミド検出はアンモニアアルカリ性の硝酸銀溶液 (ammoniakalische Silbernitratlösung) を用いて行った)。この反応時間は130時間であった。次いで、アセトン 1245 g を添加した。なお6時間15℃で攪拌した。結晶性の沈殿物を吸引濾過し、アセトン 190 g で洗浄し、50℃で20 mbar の真空乾燥棚中で乾燥した。この収量は、98～99℃の融点 (溶融ブロック中の毛管) のO-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリド 518 g (3.74 g) であった。文献の融点は57～61℃であった (DE 1948370)。

【0028】この生成物の元素分析は次の結果をもたらした (パーセントで表示) :

6

C 計算値	34.66	測定値	34.56
H 計算値	8.00	測定値	7.97
Cl 計算値	25.58	測定値	25.60
N 計算値	20.21	測定値	20.34
尿素:	< 0.10%		

例2

99.6%の結晶性シアナミド (SKW Cyanamid F 100) 253.5 g (6.0モル) を、イソプロパノール 650 g 及びイソプロピルアセテート 1500 g の混合物中に溶かした。この溶液中へ、攪拌し及び外部冷却しながら、塩化水素 218.8 g (6.0モル) を内部温度が15℃を上回らない程度の量で通した。

【0029】引き続きシアナミド 126.1 g (3.0モル) 及びクロロホルムアミジニウムクロリド 345 g (3.0モル) からなる反応混合物を50℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。その後、15℃に冷却し、この温度でなお6時間後攪拌した。結晶性の沈殿物を吸引濾過し、アセトンで洗浄し、15 mbar での真空中で乾燥させた。収量は、融点98℃の純粋なO-イソプロピル尿素-ヒドロクロリド 682 g (49.2%) であった。

【0030】例3

イソプロパノール 160 g を装入し、60℃に加熱した。この温度で99.8%の結晶性シアナミド (SKW Cyanamido F 1000) 42.1 g (1.0モル) 及びクロロホルムアミジニウムクロリド 115 g (1.0モル) を少しずつ等モル量で4時間内に良好に攪拌しながら添加した。その後、60℃でなお6時間攪拌した。アセトン 300 g を添加した後、14℃に冷却し、水冷しながらなお4時間よく攪拌した。結晶性の生成物を吸引濾過し、アセトン 80 g で洗浄し、50℃/15 mbar で真空乾燥棚中で乾燥した。

【0031】収量: O-イソプロピルイソ尿素-ヒドロクロリド 224 g (1.62モル); 融点97～99℃。